

## 平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 株式会社トロピカルテクノセンター

研究リーダー所属機関名： 琉球大学

課題名： 渦鞭毛藻 *Prorocentrum lima* の効率的大量培養によるオカダ酸類の単離と LC/MS 用下痢性貝毒標準品の作製法の確立

### 1. 顕在化ステージの目的

本顕在化事業は、世界中で発生している下痢性貝毒原因物質の LC/MS 用分析標準品の製品化に向けて沖縄県地域結集型共同研究事業で得た成果をシーズとする提案である。貝類の安全性試験の公定法は、従来のマウス毒性試験に代わり、世界中でより高感度かつ高精度な LC/MS(または LC/MS/MS)分析法が検討されているが、分析用標準化学物質が存在しないことが問題となっている。本研究では微細藻類を大量培養する事でオカダ酸類を安定的かつ継続的に単離できるシーズと、オカダ酸の誘導体を有機合成できるシーズを統合することで、培養から標準品調整まで一貫して行う分析用標準品の製造技術を顕在化する事を目的とした。

### 2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

#### 大学の研究成果

トロピカルテクノセンターにおいて大量培養した渦鞭毛藻収穫物からオカダ酸類を単離するには、液液分配、多段階のカラムクロマトグラフィーを経るのが一般的である。本事業では、この時の溶媒使用量を見直し、単位収量当たりの精製コストを 1/20 に抑制した。また、単離したオカダ酸(OA)やディノフィシトキシン1(DTX1)を出発原料として、3段階の反応を経てオカダ酸の脂肪酸エステル 2 種類(7-O-Pal-OA、7-O-Pal-DTX1)を効率的に合成した。合成確認と純度は、位置異性体や金属錯体の混入に注意しながら NMR と LC/MS により精査した。

#### 企業の研究成果

渦鞭毛藻 *P. lima* からオカダ酸類を計画的かつ安定的に単離していくには、基となる微細藻類の大量培養が不可欠である。本事業では、沖縄近海に生息する *P. lima* を採集・選抜し、継続的に大量培養(500L 規模)することに成功した。次いで琉球大学で検討した精製・合成スキームに沿って目的化合物である OA と DTX1 を 10mg オーダーで単離した。これを出発原料にオカダ酸エステル類の合成も行った。得られた 4 種類の主要下痢性貝毒化合物(OA, DTX1, -O-Pal-OA, 7-O-Pal-DTX1)の構造及び純度は、NMR 及び LC/MS で確認した。保存安定性試験や LC/MS による一斉分析試験も試みた。分析機器の高感度高精度化が進む中、高品質な LC/MS 用分析標準物質を安定的に市場に提供する事は非常に重要である。

### 3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。LC/MS 用下痢性貝毒標準品を、培養微細藻からの単離と合成により作成することに成功した。下痢性貝毒はオカダ酸だけではないことから、マウス試験に代替するためには、汎用性の問題があるが、下痢性貝毒のひとつの分析法の世界標準確立に寄与し、一定の試薬ビジネスにつなげる可能性は期待できる。